



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 octobre 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

## **1. OPFOLDA - Audition – Inscription /POMBILITI - Audition – Inscription**

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Nous pouvons démarrer. Nous les faisons entrer.

*(Laurence de Oliveira, le Docteur Céline Tard et le Docteur Frédérique Dupuis-Siméon rejoignent la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Bonjour, Mesdames et Messieurs d'AMICUS. Nous allons rediscuter du dossier POMBILITI/OPFOLDA. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises pour faire votre présentation, puis nous aurons dix minutes précises d'échanges après. Je laisse la parole au chef de projet.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Bonjour. C'est une audition dans le cadre d'une demande d'inscription en ville et à l'hôpital de POMBILITI, la cipaglucohydrolase alfa, en poudre pour solution à diluer pour perfusion, qui s'utilise en association avec OPFOLDA, le miglustat, en gélule. L'indication de cette association est le traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe. L'audition fait suite à un avis de la commission du 19 juillet 2023 dans lequel la commission a attribué un service médical rendu faible chez les patients précédemment traités par traitement enzymatique substitutif, avec une absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à MYOZYME, l'α-glucosidase alfa.

Elle a également attribué un service médical rendu insuffisant chez les patients naïfs de traitement enzymatique. Elle n'a pas attribué d'intérêt de santé publique. Elle a positionné l'association en tant que possibilité thérapeutique supplémentaire chez les patients en échec d'α-glucosidase alfa (MYOZYME). Elle a estimé que cette association n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients naïfs de traitement enzymatique.

Concernant l'absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à MYOZYME chez les patients traités par un traitement enzymatique substitutif, dans ses considérants, la commission avait pris en compte :

- une étude de phase 3, PROPEL, qui n'avait pas démontré de supériorité de l'association par rapport à MYOZYME sur un critère de jugement principal qui était un critère de morbidité, à savoir la mesure du test de marche de 6 minutes, qui était évalué après 52 semaines de traitement dans la population globale de l'étude, qui était majoritairement composée de patients préalablement traités par MYOZYME, avec un taux de 77 % de patients qui étaient préalablement traités par MYOZYME ;
- le fait que selon l'EPAR, l'effet observé était considéré comme cliniquement pertinent, car la différence minimale cliniquement importante était d'environ 21 mètres, dans un sous-groupe de patients précédemment traités par MYOZYME, mais qui étaient plus sévèrement atteints que les patients naïfs ;
- le fait que le profil de tolérance de l'association apparaît favorable ;
- la couverture partielle du besoin médical chez les patients en échec de traitement enzymatique.

Chez des patients en échec de traitement enzymatique substitutif, pour lesquels la commission a attribué un service médical rendu insuffisant, elle avait pris en compte le faible effectif de patients naïfs qui avaient été inclus dans l'étude de phase 3 et l'absence de résultats présumant d'une efficacité chez ces patients. Elle avait donc estimé que l'association n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients naïfs.

Je vais laisser la parole au laboratoire pour l'audition.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. C'est à vous.

**Mme de OLIVEIRA.-** Merci beaucoup. Bonjour Mesdames et Messieurs, je suis Laurence de Oliveira, la Présidente d'AMICUS THERAPEUTICS. Nous sommes ici pour parler des patients adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe. Nous sollicitons pour notre spécialité POMBILITI/OPFOLDA, une ASMR IV chez les patients préalablement traités et un SMR faible chez les patients naïfs.

Nous sommes convaincus de la légitimité de notre demande et pour cela, je vais laisser la parole au Docteur Dupuis, qui va revenir sur les données qui sous-tendent cette demande, et au Docteur Tard, qui reviendra sur son expérience clinique dans les deux populations de patients.

**Mme le Dr DUPUIS-SIMÉON.-** Bonjour à tous. La maladie de Pompe, dans sa forme tardive, est une maladie rare, grave et invalidante, qui réduit progressivement les capacités fonctionnelles des patients sur le plan moteur et sur le plan respiratoire, qui détériore de façon importante leur qualité de vie, et qui surtout diminue leur espérance de vie. C'est une maladie pour laquelle, selon les experts, il existe une forte variabilité individuelle de réponse au traitement par enzymothérapie, d'où l'intérêt de regarder ce qu'il se passe au niveau individuel, et la nécessité de disposer d'une option thérapeutique supplémentaire, à la fois pour les médecins et pour les patients.

Enfin, c'est une maladie pour laquelle il existe un besoin d'alternative thérapeutique parce que le besoin médical n'est que partiellement couvert, notamment chez les patients préalablement traités par enzymothérapie. Ces patients préalablement traités, on sait qu'ils constituent une population dont l'atteinte est plus sévère que celle des patients naïfs. Ils sont plus durs à traiter. C'est une population chez qui on s'attend à observer un déclin moteur ou respiratoire après 2 à 3 ans de traitement par MYOZYME. C'est la raison pour laquelle il nous semble important de considérer l'impact de l'association POMBILITI/OPFOLDA sur chacune des populations prises séparément, population naïve d'un côté et population préalablement traitée de l'autre.

Qu'est-ce que l'on attend des traitements ? On attend soit qu'ils permettent d'améliorer le patient sur le plan respiratoire ou moteur, soit qu'ils permettent de stabiliser le patient, ou même de ralentir le déclin du patient de façon à éviter ou retarder la perte de la marche et le recours à la ventilation assistée. Pour traiter un patient Pompe naïf de tout traitement, aujourd'hui, il y a deux options. Il y a soit le MYOZYME, qui a obtenu son remboursement en 2006 sur la base de l'étude LOTS, soit le NEXVIADYME, qui est indiqué dans cette population sur la base de l'étude COMET.

Chez les patients qui sont en échec thérapeutique et donc qui ont besoin d'une alternative thérapeutique, il y a une option, le NEXVIADYME.

Peut-être peut-on rappeler que le NEXVIADYME a obtenu un SMR faible après avis d'expert au regard d'une étude de non-infériorité n'ayant inclus que des patients naïfs, l'étude COMET, et sur la base des résultats de 15 patients en échec de MYOZYME traités par NEXVIADYME dans le cadre de l'ATU de cohorte. C'est bien la preuve qu'au moins dans les maladies rares, un médicament peut être évalué et pris en charge en prenant en considération d'autres données que celles qui sont issues des essais randomisés, et aussi en extrapolant les données à d'autres populations, et là, l'avis d'un expert clinicien est encore plus important, il me semble.

Pour rappel, notre étude pivot, l'étude PROPEL, est une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus MYOZYME. C'est une étude de supériorité, ce qui est ambitieux, dans une maladie rare. C'est la première étude randomisée à avoir inclus des patients préalablement traités par enzymothérapie et des patients naïfs. Et avec l'inclusion de 77 % de patients préalablement traités, la population de PROPEL est particulièrement représentative de la population atteinte de la forme tardive de la maladie de Pompe, puisque ces patients sont aujourd'hui à plus de 80 % déjà sous enzymothérapie.

Le critère principal était la variation de la distance de marche parcourue en 6 minutes entre l'inclusion et la semaine 52. Cette méthodologie a déjà été validée par la FDA, avec une demande spécifique de leur part d'inclure à peu près 30 patients naïfs.

Comme je vous le disais, 77 % des patients inclus dans l'étude PROPEL étaient préalablement traités par le MYOZYME, et ce en moyenne depuis 7,4 ans. Ces patients préalablement traités sont plus sévèrement atteints que les patients naïfs, comme on peut en juger sur les caractéristiques en baseline de l'étude PROPEL, avec une distance de marche parcourue en 6 minutes qui est plus faible, une capacité vitale forcée plus altérée, un recours plus fréquent aux dispositifs d'assistance, et plus d'antécédents de chute.

Quand on regarde les résultats sur la population totale, et tout d'abord l'évolution à 52 semaines de la distance de marche parcourue en 6 minutes, on note que la supériorité de l'association POMBILITI/OPFOLDA par rapport au MYOZYME n'a pas été démontrée, et en cela, le critère principal de l'étude PROPEL n'a pas été atteint. En revanche, à 52 semaines, on note une amélioration plus importante de la distance de marche dans le groupe POMBILITI/OPFOLDA avec une différence moyenne entre les groupes de 13,55 mètres, et cette amélioration de 20,8 mètres a été considérée comme cliniquement pertinente par le CHMP.

Si on regarde maintenant l'atteinte respiratoire, qui constitue la première cause de mortalité dans la maladie de Pompe, ici à 52 semaines, on note une évolution de la capacité vitale forcée à -0,93 % dans le groupe POMBILITI/OPFOLDA. C'est-à-dire que les patients traités par POMBILITI et OPFOLDA sont stables sur un plan respiratoire alors qu'ils se dégradent sous MYOZYME.

Je me permets d'insister sur le fait que la stabilisation de la fonction respiratoire est déjà en soi un objectif de traitement.

Si on s'intéresse maintenant au sous-groupe de patients préalablement traités, sous-groupe qui était présélectionné dans le groupe de PROPEL, eh bien chez ces patients, après plus de 7 ans de traitement, d'après ce que l'on sait de la littérature et d'après ce que nous disent les experts, on s'attend plutôt à voir une dégradation de la fonction motrice et de la fonction respiratoire. Là, à 52 semaines, dans le groupe POMBILITI/OPFOLDA, on observe un gain de 16,9 mètres sur la distance de marche, gain que l'on n'observe pas dans le groupe MYOZYME. Selon le CHMP, il s'agit d'un bénéfice clinique important considérant la durée préalable sous enzymothérapie de plus de 7 ans.

Pour ce qui est de la capacité vitale forcée, on observe une stabilisation de cette CVF dans le groupe POMBILITI/OPFOLDA, alors qu'elle se dégrade sous MYOZYME.

Par ailleurs, si on considère les principaux critères secondaires, et même si ceux-ci n'ont qu'une valeur exploratoire, je pense qu'il est intéressant de noter que sur 19 des 21 critères, il y a une évolution entre la baseline et la semaine 52 qui est en faveur de l'association POMBILITI/OPFOLDA, qu'il s'agisse de la fonction motrice, de la fonction respiratoire, de la force musculaire, de la qualité de vie, ou encore des biomarqueurs. C'est ce que l'on voit ici. En police de caractère bleue, ce sont les paramètres qui se sont améliorés par rapport à la baseline. En rouge, ce sont les caractères qui se sont dégradés par rapport à la baseline, la cellule en vert représentant le groupe de traitement dans lequel l'évolution a été la plus favorable.

Maintenant, quand on regarde ce qu'il se passe sur le long terme, on observe que l'efficacité de l'association POMBILITI/OPFOLDA se maintient à 2 ans, tant sur le plan moteur que sur le plan respiratoire, avec persistance d'un décalage entre les patients qui ont d'abord reçu du MYOZYME puis l'association POMBILITI/OPFOLDA, et les patients qui ont reçu d'emblée l'association POMBILITI/OPFOLDA.

Ces résultats suggèrent un bénéfice supplémentaire de l'association POMBILITI/OPFOLDA et ils sont en faveur de l'instauration précoce de cette association.

Intéressons-nous maintenant à ce qu'il se passe dans la population naïve. C'est vrai que dans cette population naïve, les résultats sont plus difficiles à interpréter compte tenu de l'effectif réduit, à savoir 27 patients naïfs inclus dans l'étude PROPEL, dont 20 qui étaient traités par l'association POMBILITI/OPFOLDA. Pour autant, à 52 semaines, sur la distance de marche, on observe une amélioration cliniquement pertinente et similaire dans les deux traitements, avec des patients qui gagnent 33,4 mètres dans le groupe POMBILITI/OPFOLDA versus 38,2 mètres dans le groupe MYOZYME. Cela veut dire que les patients des deux groupes tirent un bénéfice de leur traitement.

Je me permets aussi d'attirer votre attention sur le fait que ce gain de 33,4 mètres est un gain supérieur à ce que l'on a pu observer dans l'étude princeps de MYOZYME, où les patients naïfs avaient gagné 25 mètres après 78 semaines de traitement. C'est un gain comparable à celui qu'on avait pu observer dans l'étude princeps de NEXVIADYME, où les patients naïfs avaient gagné 32 mètres après 49 semaines de traitement.

Si l'on regarde maintenant l'évolution de la capacité vitale forcée, on observe un déclin de 4,10 % dans le groupe POMBILITI/OPFOLDA, mais ce déclin n'est pas significativement différent de celui observé dans le groupe MYOZYME.

Au début de ma présentation, j'avais insisté sur la forte variabilité de réponse au traitement. Ce sont les experts de la maladie de Pompe eux-mêmes qui soulignent l'intérêt de regarder ce qu'il se passe au niveau des données individuelles. C'est ce que nous allons faire sur le graphique de gauche. Si l'on regarde à 52 semaines l'évolution de la distance de marche parcourue en 6 minutes pour chacun des patients naïfs traités par l'association POMBILITI/OPFOLDA, on retrouve cette hétérogénéité de réponse, avec notamment un patient qui perd 50 mètres de distance de marche, mais on pourra y revenir avec le Docteur Tard, puisque c'était un patient qui était suivi dans son centre, mais surtout, on retient que la majorité des patients améliorent leur distance de marche et donc tirent un bénéfice de leur traitement.

Si on regarde l'évolution individuelle à 52 semaines de la capacité vitale forcée, on retient qu'environ 50 % des patients traités par l'association POMBILITI/OPFOLDA stabilisent ou améliorent leur fonction respiratoire avec une amélioration de la capacité vitale forcée supérieure à -3 %.

Ces résultats sont corroborés par ceux de l'étude de phase 1-2, où on avait inclus 6 patients naïfs. C'est vrai que c'est un petit effectif, mais cela permet d'avoir un recul de 4 ans. L'amélioration de la distance de marche, de même que l'amélioration de la capacité vitale forcée, se poursuivent jusqu'à 48 mois.

Oui, il est possible que tous les patients naïfs ne tirent pas un bénéfice de l'association POMBILITI/OPFOLDA, mais comme c'est le cas déjà avec les autres enzymothérapies. Nous sommes intimement convaincus que cette association a sa place dans la stratégie thérapeutique chez les patients naïfs parce qu'elle offre un choix supplémentaire au médecin et au patient, et ce choix supplémentaire est d'autant plus important que d'après un consensus d'experts européens, 24 % des patients adultes traités ne remplissent pas les critères de réponse au traitement pour ce qui est de la distance de marche, et ce pourcentage atteint 30 % pour ce qui est de la capacité vitale forcée.

Oui, je pense qu'il est vraiment important de donner ce choix supplémentaire aux médecins pour qu'après ils puissent travailler ensemble sur le profil de patients qui répondra mieux à un traitement ou à un autre. Aujourd'hui, ce n'est pas clair. Il ne faudrait pas faire perdre de chance aux patients.

Il y a d'autres données qui sont intéressantes pour évaluer le bénéfice supplémentaire que pourrait apporter l'association POMBILITI/OPFOLDA. On a réalisé une méta-régression en réseau multiniveau pour estimer l'effet relatif de l'association POMBILITI/OPFOLDA par rapport aux autres enzymothérapies, que ce soit le MYOZYME ou le NEXVIADYME, que ce soit chez des patients naïfs ou chez des patients préalablement traités. Pour cela, on a réalisé deux analyses, celle d'en haut qui a mis en réseau toutes les études randomisées impliquant les trois enzymothérapies, et celle d'en bas, dans laquelle on a intégré en plus des études monobras, c'est-à-dire les études de phase 1-2 et les études d'extension.

Sur l'analyse d'en haut, les résultats suggèrent un bénéfice statistiquement significatif en faveur de l'association POMBILITI/OPFOLDA par rapport au MYOZYME, qu'il s'agisse de la distance de marche ou de la capacité vitale forcée. Cette différence n'est pas significative au NEXVIADYME. Par contre, cette différence devient significative quand, pour réduire l'incertitude, on a pris en considération l'ensemble des études, qu'elles soient randomisées ou non.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Normalement, le temps de parole est terminé.

**Mme le Dr DUPUIS-SIMÉON.-** Je termine par les données de tolérance qui montrent un profil de tolérance de l'association POMBILITI/OPFOLDA favorable et similaire à celui du MYOZYME, qu'il s'agisse des effets indésirables ou de la fréquence de survenue des réactions liées à la perfusion. Je vous remercie de votre écoute et je passe la parole au Docteur Tard.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Non, je suis désolé. C'est malheureux, vous avez utilisé tout le temps pour le laboratoire et vous faites venir un expert qui n'a pas de temps de parole. Je ne comprends pas votre stratégie, je vous avoue. Nous aurions surtout aimé entendre l'expert, vous comprenez bien.

**Mme le Dr DUPUIS-SIMÉON.-** Nous avons cru comprendre que l'expert pouvait intervenir après notre présentation.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Non, je vous ai dit au début que vous aviez quinze minutes de temps de parole et qu'ensuite il y avait dix minutes d'échange.

**Mme le Dr DUPUIS-SIMÉON.-** Je suis désolée, ce n'est pas du tout ce que nous avons compris. Effectivement, nous avons demandé au Docteur Tard de venir pour donner son expertise. Je pense que c'est important qu'on puisse l'entendre.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, je n'en doute pas, mais vous n'avez pas organisé votre temps de parole comme cela. C'est la première fois que cela arrive, j'avoue. C'est un peu dommage, je suis d'accord. Pour autant, il y a peut-être des questions. Nous avons dix minutes d'échange avec vous. Il a-t-il des questions de la part des membres de la CT auxquelles, j'espère, le Docteur Tard pourra répondre ?

Il n'y a pas de questions, donc si vous voulez, exceptionnellement, Madame Tard, je peux vous laisser un tout petit temps de parole de cinq minutes maximum, et nous arrêterons après parce que là, nous sommes en dehors des clous.

**Mme le Dr TARD.-** Je vais faire vite. Merci de m'avoir invitée. Je coordonne le centre de référence de Lille. Pour vous donner une idée, on est dans une maladie quand même extrêmement rare. C'est la file active la plus importante de France et nous avons 25 patients Pompe adultes, donc on est dans l'ultrarare.

Il y a beaucoup de choses qui ont été dites. Le design de l'étude était quand même très problématique, et du côté des experts, cela nous a posé question. J'ai bien compris que c'était la FDA qui avait demandé de mélanger des naïfs et des patients préalablement traités, mais cela a probablement nui au critère principal, parce qu'on sait que ce sont des populations très différentes. Les naïfs sont plutôt en début de maladie, donc en effet, l'enzymothérapie va

probablement être plus efficace, alors que chez les patients préalablement traités, on sait qu'après 3 ans d'évolution, il y a une décroissance, que ce soit les performances motrices ou respiratoires qui se réaggravent, et on a volontiers un phénomène d'échappement.

C'était probablement une erreur stratégique et cela diminue la puissance du critère principal.

Après, sur les critères d'évaluation, on a insisté sur l'hétérogénéité de la population et ce qu'il est important de se dire aussi, c'est que gagner 20 mètres sur un test de marche de 6 minutes, forcément, cela n'a pas la même valeur quand on fait 50 mètres que quand on fait 450 mètres. Quand on regarde de plus en plus, c'est le pourcentage de variation par rapport à la base du patient. Quand on regarde ces données chez les patients naïfs, donc les 20 patients, on a la plupart des patients — 12 patients — qui sont globalement stables, à plus ou moins 10 % de variation, 1 patient qui était malheureusement un patient de Lille qui a développé une autre maladie neurologique pendant l'essai et qui a été exclu secondairement, après l'analyse principale, et 7 patients qui étaient améliorés dont de très bonnes améliorations. Il y a un patient qui a 36 % de gain de sa vitesse de marche, et pour le coup, cela a un vrai retentissement sur le quotidien et sur la clinique.

Sur les paramètres respiratoires, c'est pareil. La capacité vitale, c'est vrai qu'on l'exprime volontiers en pourcentage de la norme attendue en fonction du poids, de la taille, de l'âge et du sexe. Le « défaut » des critères d'inclusion de cette étude PROPEL, c'était de ne pas avoir mis de cut-off supérieur sur la capacité vitale alors que dans les études NEXVIADYME et MYOZYME, il y avait eu un cut-off supérieur. C'est à dire que les patients devaient avoir une atteinte respiratoire pour être inclus dans l'étude. Ici, on est à des patients qui sont à 135 % de la norme, donc forcément, ils ne peuvent pas améliorer leur capacité vitale, cela ne va pas être très sensible.

Sur les données individuelles que j'ai pu obtenir, il n'y avait que 44 % des patients qui avaient une valeur anormale à la randomisation. Cela a aussi été probablement responsable d'un manque de puissance.

Ce qu'il faut voir chez les patients switchés, c'est que c'est la première étude, c'est la seule étude où on va randomiser en double aveugle des patients qui ont déjà été traités par enzymothérapie. Là, on voit un vrai bénéfice à l'association cipaglucohydrolase-miglustat, et notamment sur les critères secondaires, qui certes ne sont que des critères exploratoires, mais tout va dans le même sens, avec un faisceau d'arguments.

Notamment, sur le plan respiratoire, on disait que la capacité vitale assise n'était pas un très bon critère. Nous étudions beaucoup la capacité vitale couchée, qui va être un meilleur reflet de l'insuffisance diaphragmatique, plus corrélé au besoin de ventilation non invasive du patient, et la capacité vitale couchée est significativement améliorée dans le groupe cipaglucohydrolase-miglustat et détériorée dans le groupe MYOZYME donc c'est quand même un argument fort aussi en faveur de cette association.

Par ailleurs, il y a des gains fonctionnels, qui sont certes toujours de l'échelon individuel et qui sont difficiles à mettre en place dans une étude, mais on a des patients qui n'étaient plus capables de monter les escaliers et qui peuvent les remonter. C'est tout ce qu'on voit dans les critères secondaires, avec le test des 4 marches, etc., et ce sont des données qui ont été

présentées récemment à la World Muscle Society, où l'on voit que tous les gains fonctionnels sont en faveur de l'association cipaglucosidase-miglustat versus MYOZYME.

L'idée était de se dire que pour les patients switchés, on a quand même une amélioration avec cette nouvelle association, que si cela marche pour les patients switchés, il n'y a pas forcément de raison pour que cela ne marche pas chez les patients naïfs, même si l'étude ne permet pas de le démontrer du fait du faible effectif. Sur la physiopathologie de la maladie, comme c'est une défaillance en une enzyme, on sait qu'il va falloir traiter plus tôt, avant la dégénérescence musculaire et d'autres phénomènes qui vont se surajouter, donc le maintien de l'efficacité dans le temps est aussi en faveur d'un traitement précoce.

On l'a dit, on a des patients qui répondent au MYOZYME, et c'est très bien, mais on a quand même 25 % de patients qui ne répondent pas à l'enzymothérapie de référence actuellement. On ne connaît pas bien les facteurs pronostiques de réponse à telle ou telle enzymothérapie, mais justement, on est en train de travailler aussi pour essayer de mieux les comprendre, pour pouvoir personnaliser au mieux ces différents traitements.

Je pense que ce serait vraiment un plus, pour cette maladie très, très rare, de pouvoir bénéficier de différentes enzymothérapies dès la première ligne et ne pas attendre un échec, une aggravation du patient à 1 an ou 2 ans, pour se dire qu'on va peut-être changer et en mettre une autre.

Voilà ce que je voulais préciser. Je ne sais pas si vous avez d'autres questions.

**M. le Pr COCHAT, Président.** - Merci d'avoir été concise et claire. Nous avons une question de Jean-Christophe Mercier.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CI.** - Je voulais vous poser une question, vous qui êtes experte de la maladie. Qu'est-ce qui explique cette énorme hétérogénéité ? Est-ce que c'est un niveau d'expression d'enzyme ? Y a-t-il d'autres facteurs qui entrent en ligne de compte ? C'est quand même très frappant. Vous avez un patient qui répond très bien, l'autre qui répond différemment, une hétérogénéité de points de la marche à 6 minutes ou de la capacité vitale. Qu'est-ce qui explique cette énorme hétérogénéité moléculaire ?

**Mme le Dr TARDY.** - Il y a beaucoup de choses. Il y a des choses qu'on connaît déjà, en effet, le taux d'enzyme résiduel, mais nos corrélations génotype/phénotype ne sont pas très bonnes. C'est une myopathie métabolique, vous l'avez compris, avec un déficit d'une enzyme, mais il y a une accumulation de glycogène intralysosomale et cela va activer d'autres processus, et notamment de l'autophagie. Il y a aussi différentes lignes de stratégie thérapeutique qui sont explorées par là.

Sur l'autophagie, justement, l'association cipaglucosidase-miglustat a des données dans les modèles animaux, dans les modèles murins, pour dire qu'on pourrait peut-être réduire aussi l'autophagie, donc des phénomènes annexes à ce défaut enzymatique glycogénique qui pourraient aussi aggraver la maladie et peut-être être améliorés grâce à cette enzymothérapie.

Après, il faut voir que c'est quand même une maladie hétérogène chez l'adulte, avec toujours un retard diagnostique qui est parfois important et des patients qui arrivent à des stades déjà très sévères, donc quand il y a un remplacement graisseux important, que la marche est déjà compliquée ou alors qu'ils révèlent leur maladie par l'atteinte respiratoire sur un mode de décompensation en réanimation, on va partir de plus bas, et on sait que ceux-là auront forcément un bénéfice moindre. Ils seront déjà plus sévères, on va moins les améliorer que des patients qui seront moins sévères au moment du diagnostic. Cela explique aussi le delta.

C'est vrai qu'à l'inclusion, ces patients sont déjà très variables, et c'est pour cela que des valeurs absolues ont moins de sens que des variations individuelles, mais je comprends que dans un essai, ce soit difficile à mener.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Merci.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je ne vois pas d'autres questions. Je vous renouvelle mes excuses, c'est vrai que c'est un peu dur pour vous, mais sachez bien que ce que nous attendons à la CT, et là je m'adresse au laboratoire, c'est vraiment ce que dirait notre expert, beaucoup plus que ce que vous direz vous-mêmes, parce que le niveau d'objectivité qui vous est affecté n'est pas le même que celui qui est affecté à l'expert que vous aurez choisi. Ce qui est important, si vous avez une autre audition un jour, c'est de privilégier la participation de l'expert que vous aurez sollicité. Désolé. Merci et bonne fin de journée.

*(Laurence de Oliveira, le Docteur Céline Tard et le Docteur Frédérique Dupuis-Siméon quittent la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.-** C'est quand même dommage. Ce qu'elle nous a dit, nous l'avions déjà. On a un peu perdu du temps. Je trouve que l'experte a quand même bien défendu le dossier.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Tout à fait.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je ne sais pas si vous avez des commentaires supplémentaires ou des questions.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** J'avais envie de lui demander si véritablement, une thérapie substitutive enzymatique était la clé du problème. Oui, partiellement, mais il y a d'autres facteurs qui doivent entrer en ligne de compte.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, après c'est un peu général pour toutes les enzymothérapies, et pas seulement celle-là.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Absolument.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Il y en a d'autres que nous avons vu passer, et nous avons souvent des résultats qui sont effectivement incomplets, hétérogènes. C'est une très bonne piste, mais je ne pense pas que ce soit la piste d'avenir. C'est sûr.

Par ailleurs, c'est vrai que les améliorations de la marche dont ils parlent, si on regarde le pourcentage d'amélioration, je ne sais pas si vous avez fait le calcul, mais cela fait 4 % de

mieux. C'est bien, mais vu le niveau de handicap, même si la quantité d'effet est statistiquement significative — je me tourne vers nos méthodologistes -, cliniquement, elle ne m'impressionne que moyennement. L'avantage, c'est qu'elle est maintenue dans le temps. C'est un avantage, c'est vrai, mais voilà. Hugues ?

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Finalement, c'est une étude de supériorité dont ils interprètent les résultats comme une étude d'équivalence, mais la question que je me pose est de savoir si nous avons bien fait de rendre un SMR insuffisant pour les naïfs. C'est vrai que la population est faible, mais c'est une pathologie rare. Les résultats sont bien sûr des résultats en sous-groupes qu'il est difficile d'interpréter, mais finalement, est-ce que ces données sont pires que celles que nous avons avec les autres enzymes, et est-ce que ce médicament ne rend pas les mêmes services que les autres chez les patients naïfs ? Est-ce qu'il ne peut pas faire effectivement partie de l'arsenal thérapeutique, et charge aux spécialistes de choisir entre les différentes options ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je suis sensible à ta remarque.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Je voulais préciser que pour NEXVIADYME, nous avons une étude de non-infériorité versus MYOZYME, une étude qui avait été faite chez des patients naïfs exclusivement, et qui avait démontré la non-infériorité de NEXVIADYME par rapport à MYOZYME sur un critère de jugement principal de capacité vitale forcée. Il y avait des critères secondaires dans l'étude, mais là, on avait quand même une démonstration plus solide chez les patients naïfs.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, que nous n'avons pas ici. C'est vrai.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Effectivement, c'est un bon argument. Merci.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Albert ?

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** Je ne voulais pas y revenir, Pierre, mais comme tu as abordé la taille de l'effet et la pertinence clinique, j'avais regardé dans la littérature, le test de marche à 6 minutes est utilisé pour un certain nombre de pathologies respiratoires, cardiaques et autres et j'avais trouvé une revue de la littérature de 2017 qui montrait que globalement, quand vous partez de baseline aux alentours de 300 à 400 mètres comme chez eux, une amélioration de 20 mètres était considérée comme un bénéfice modéré, alors que le laboratoire dit que c'est exceptionnel. Je suis d'accord avec toi, Pierre, cela fait une amélioration potentielle quand même assez limitée.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Cette amélioration se maintient dans le temps alors que naturellement, on pourrait s'attendre à une dégradation. Le fait que cela se maintienne dans le temps, je trouve, est en soi un point un peu positif, disons, mais quantitativement, c'est négligeable.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** Ils demandent une ASMR IV, mais à combien était-elle ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** C'était un SMR faible et une ASMR V.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui. Elisabeth ?

**Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.-** Pour revenir sur le test de marche de 6 minutes, cela avait été développé initialement dans des maladies telles que la sclérodermie. Dans la sclérodermie, quelques mètres gagnés — et je ne pourrais pas vous dire si le cut-off était à 10 ou 20 mètres -, c'est corrélé directement à la mortalité donc cela a un intérêt évident, même si cela paraît peu.

Le test de marche de 6 minutes est reproductible à peu près facilement, donc beaucoup de médecins s'en sont saisis. Cela donne une idée pseudo-objective d'un état qui s'améliore ou pas. Ma question est la suivante. Dans ce type de pathologie, l'amélioration de X mètres ou de X % du test de marche de 6 minutes est-elle corrélée à quelque chose ? On ne parle pas ici de mortalité, mais de qualité de vie ou de choses comme cela. Sinon, c'est un chiffre qu'on a du mal à interpréter, en réalité.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Indirectement, j'ai envie de te dire qu'il est peut-être corrélé, mais sans aucun rapport, avec la capacité respiratoire. C'est tout à fait indirect.

**Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.-** Je ne sais pas, mais c'est un critère qui est souvent repris parce que reproductible et parce que chiffré, donc cela impressionne toujours beaucoup plus, et en réalité, je sais que dans la sclérodermie, même 20 mètres, c'est important parce qu'en termes de mortalité, c'est pertinent. Dans les autres pathologies, je ne le sais pas. Je voulais vous faire part de cette remarque. Si quelqu'un le sait, ce serait bien qu'on le diffuse, parce que du coup c'est un problème. C'est un critère qui est souvent repris et finalement, est-il vraiment si pertinent que cela, bien que chiffré ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je ne sais pas, mais en tout cas je ne suis pas sûr que la comparaison avec la sclérodermie soit adaptée ici. Le chef de projet a-t-il des données ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Non, pas particulièrement. C'est un test qu'on retrouve dans différentes pathologies, qui est utilisé, mais quant à sa valeur, j'aurais du mal à préciser les choses.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** D'après ce que tu as pu voir, il n'y a pas de corrélation évidente avec un autre paramètre clinique ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Je n'ai pas cette notion, non.

**M. le Pr BONNET, membre de la CT.-** C'est un test qui est couramment utilisé en cardiovasculaire et on s'en sert aussi en préopératoire, par exemple pour évaluer des stratégies. Effectivement, un gain d'une dizaine ou d'une quinzaine de mètres est considéré comme significatif dans cette indication-là, comme témoin d'une amélioration de la condition des patients.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.-** Dans l'hypertension artérielle, il n'y a pas de surrogacy entre le test de marche et la mortalité.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Serge ?

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Pour rebondir sur le test de marche de 6 minutes, il est largement utilisé en pneumologie, mais il n'y a pas de lien direct comme le lien dans la sclérodermie. En préopératoire de chirurgie pulmonaire, par exemple, on utilise surtout le test à l'effort, la VO2max, où il y a une corrélation très nette entre un certain seuil et les mortalités opératoires, mais le TM6, en pneumologie, n'est pas suffisamment sensible pour avoir cette valeur discriminante.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Ok. Je propose que nous votions. Le Bureau souhaitait maintenir le même avis, c'est-à-dire un SMR faible, une ASMR V et pas d'ISP. Ceci dit, je crois qu'il n'y avait pas de demande d'ISP.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Non.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Pierre, il y avait également le SMR insuffisant pour les naïfs. Le maintien, c'est tout cela.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Absolument. C'était un SMR faible et une ASMR V pour les patients précédemment traités et un SMR insuffisant pour les patients naïfs, avec la remarque de Hugues, mais qui finalement a été revue par le chef de projet. Je vous laisse voter, d'abord sur les patients déjà traités.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** Est-ce que nous pouvons voter entre le maintien et le non-maintien ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui. Comme vient de le dire Michel, le maintien entend le SMR insuffisant pour les patients naïfs.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** Nous votons pour ou contre le maintien de l'avis.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** Nous avons 22 votants pour ce vote. Nous avons 22 voix pour le maintien de l'avis.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci.